Lane Medical Library

Aus der Pathologisch-anatomischen
Abteilung des Instituts für experimentelle
Krebsforschung der Universität
Heidelberg.
(Leiter: Prof. Dr. O. Teutschlaender.)

UEBER DAS MITTELFUSSCARCINOM DES HAUSHUHNS AN HAND EINES NEUEN FALLES.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG

VORGELEGT VON

ALEXANDER PETROFF
AUS SOFIA

1927

DRUCKEREI-GESELLSCHAFT HEIDELBERG

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Referent:
Prof. Dr. O. Teutschlaender.

Dekan:
Prof. v. Baeyer.

Meinen lieben Eltern aus Dankbarkeit
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153303_0126

Über das Mittelfußcarcinom des Haushuhns an Hand eines neuen Falles.

Bei dem Interesse, welches dem Vorkommen der Tiergeschwülste, insbesondere auch der Hühnergeschwülste speziell, wie gezeigt werden soll, der Entstehung der sog. Kalkbein-Carcinome zukommt, denen in der tierärztlichen Literatur eine auffallend geringe Beachtung zuteil geworden ist, folge ich gerne der Anregung, diese Neubildungen beim Huhn an Hand eines neuen Falles und der wenigen über den Gegenstand in der Literatur vorliegenden Mitteilungen ausführlicher zu besprechen.

Da die Entstehung des vorliegenden Kalkbeincarcinoms mit einer Milbeninfektion der Hühner in Zusammenhang gebracht worden ist, möchte ich zunächst einleitend die parasitäre Theorie über die Neoplasmen erwähnen, und die für die Bedeutung höherer Parasiten bei der Krebsentstehung sprechenden bezw. diese beweisenden Tatsachen und Experimente besprechen.

Nachdem man Bakterien und andere Mikroparasiten als Erreger entzündlicher Gewebswucherungen kennen gelernt hatte, lag es nahe, die Irritationslehre in dem Sinne zu verallgemeinern, daß man infektiöse Einflüsse auch als Ursachen der Geschwulstbildung ins Auge faßte. — *„Infektionstheorie"*.

Unter den Versuchen, Erreger in Geschwülsten nachzuweisen, müssen wir ihrem Wert entsprechend nach *Teutschlaender* (1) unterscheiden:

a) solche, in welchen die Isolierung evtl. auch die Reinzüchtung von Parasiten und die Erzeugung von Krebsbildungen mit demselben gelang;
b) diejenigen, in welchen blos mikroskopische Befunde erhoben wurden.

ad. a) Nach *Teutschlaender* (l. c.) ist in ätiologischen Fragen einzig das erfolgreiche Experiment beweisend. Die Bedeutung gewisser parasitärer Agentien für die Krebsentstehung wird durch eine ganze Anzahl *experimenteller Krebserzeugungen durch Parasiten* verschiedener Art bewiesen.

Insbesondere kommen die Versuche *Fibigers* (4), dem es gelungen ist durch Verfütterung von *Spiroptera neoplastica*, eine Wurmart, an Ratten Carcinoma im Magen der Tiere, wo es sonst selten spontan vorkommt, und zwar mit einer Häufig-

keit zu erzeugen, daß an der Bedeutung des Parasiten gar nicht zu zweifeln ist. „Die Entwicklung dieses Rundwurms vom Ei zur Larve findet in Zwischenwirten, Schaben, statt, in deren Muskulatur die wie Trichinen aufgerollten, eingekapselten Larven eingelagert sind. Nach Verfütterung von Muskeln solcher infizierten Schaben an Ratten werden die Larven in der Mundhöhle und im Vormagen der Ratten frei und invadieren dann das Plattenepithel der betreffenden Schleimhäute, um sich hier weiter zu entwickeln, und nach erlangter Geschlechtsreife embryohaltige Eier auszuscheiden, die mit Exkrementen entleert werden. Die Exkremente werden zur Verfütterung an Schaben angewandt, in deren Muskulatur 5—6 Wochen später aufgerollte Larven sich vorfinden. Durch Invasion der Spiroteren in die Schleimhäute wird eine Entzündung hervorgerufen, die von gewaltsamer Wucherung, von tiefgehenden, heteropem Tiefenwachstum des Epithels und von Entwicklung kolossaler papillärer Exkreszenzen begleitet ist. Nebenbenbei entwickeln sich im Vormagen echte Plattenepithelcarcinome die invasiv in die Magenwand wachsen und in etwa 18% der Fälle kleine Lungenmetastasen machen".

Die „spezifische" Rolle der Spiroptera neoplastica" geht nach *Fibiger* daraus hervor, daß eine andere inzwischen beschriebene, dem Genus Trichodes — nach *Bonne* (10) Hepatica gastrica — angehörige Nematode, die ebenfalls im Rattenmagen parasitisch vorkommt, doch nur selten *(Bonne)* pathologische Veränderungen hervorruft. Andererseits geben verschiedene im Experiment verwendete *Rattenarten* verschiedene Resultate. Endlich ist zu bemerken, daß die Tumoren selbständig weiterwachsen, wenn die Parasiten ihren Wirt schon längst verlassen haben. Es muß also an die Möglichkeit gedacht werden, daß manche Tumoren, in denen man keine Parasiten findet, dennoch parasitären Ursprungs sein können. (Aus „Virchows Reiztheorie und die heutige experimentelle Geschwulstforschung".)

Auch die Versuche *Bullocks, Rhodenburg* und *Curtis* (12) über Erzeugung sog. „Cysticerken-Sarkome" der Leber bei der Ratte durch Verfütterung von Katzenfäzes, welche die Eier der *Taenia crassicolis* enthalten, gehören hierher. Sie konnten diese Neubildungen noch auf andere Ratten transplantieren.

Blumenthal, Auler (11) haben experimentell durch Impfung mit *Bakterienstamm P. M.* bei einer weißen Maus die Entstehung eines großen bösartigen Plattenepithelcarcinoms der Bauchhöhle erzeugt; der Tumor ließ sich auch auf weitere Mäuse erfolgreich übertragen. Paula *Meyer* und *Blumenthal* (13) gelang dasselbe auch mit anderen Spaltpilzen, und *Reichert* bestätigte die Erfolge.

Es ist somit bei diesen Versuchen gelungen, bei Uebertragung eines Helminthen und Mikroorganismen maligne Geschwulstbildungen hervorzurufen.

Mit Rücksicht auf die wohlbekannte krankheitserregende Wirkungsweise der *Helminthen* überhaupt und in Uebereinstimmung mit den Anschauungen *Boveris, Yamagiwas, Versés* und anderer Forscher betrachtet *Fibiger* (l.c.) eine Ausscheidung toxischer Produkte seitens des „Parsiten" als wirksamen Faktor.

Die Ursachen der Wirkung der „Spiroptera" und „Cysticercus" sind — *Fibigers* Meinung nach in chemischen Reizen zu suchen.

ad. b). Nach *Teutschlaender* (l.c.) blos auf mikroskopische und klinische Untersuchungen hin wahrscheinlich gemacht ist ferner die ätiologische Bedeutung folgender Parasiten:

1. *Der Oestridenlarven* (Gastrophilus equi, große Magenbremse) für das Zylinderzellencarcinom im Magen des Pferdes. Nach *Hutyra* und *Marek* (5) ist die Larve 12—14 mm lang, einer Biene ähnliche Fliege. Die Larven sitzen gewöhnlich im Kardiateil des Magen. Sie erregen durch ihre giftigen Produkte und durch mechanische Reizung eine chronische Entzündung.
2. *Der Opisthorchis felineus* für die Entstehung des Adenocarcinoms der Leber der Fischer am Kurischen Haff. Der Parasit (6) ist etwa 1 cm lang, 2 mm breit, erscheint wie ein schmales Blättchen, kommt gewöhnlich in den Gallengängen und Leber vor. Die Infektion kommt durch Genuß roher oder ungenügend gekochter Fische zustande.
3. *Der Fasciola hepatica* (Leberegel) für die Gallengangkrebse bei Rind und Schwein. Nach *Hutyra* und *Marek* (l.c.) ist der Leberegel ein *Trematod* von 20—30 mm Länge, der aus dem Zwölffingerdarm und durch die Gallengänge in die Leber gelangt. Durch die mechanische Reizung einerseits und die Gewebszerstörung andererseits werden die Gallengänge und die Lebersubstanz in einen Entzündungszustand versetzt, wobei auch Krebse entstehen. Eine wesentliche Rolle spielen die giftigen Stoffwechselprodukte der Leberegel.
4. *Das Schistosomum haematobium* für die Blasen-, Prostate- und Mastdarmcarcinome der Bewohner des Nil-Deltas.
5. *Das Schistosomum japonicum* und *Mansoni* für den Dickdarmkreps in Japan. Die Vorbedingungen der Infektion mit Schistosomum ist Berührung der Körperoberfläche mit larvenhaltigem Wasser. Beim Schistosomum japonicum wird der Dickdarm bei Fernbleiben der Harnblase stark heimgesucht, (6) (Folgen: Colitis chronica zuweilen Ulcerosa, Darmstenose, in vereinzelten Fällen epitheliale Wucherungen, selbst Carcinome).

Nach *Fibiger* (l.c.) sei noch genannt eine ganze Reihe von anderen in geschwulstähnlichen Bildungen und Geschwülsten bei verschiedenen Tieren beobachteten Würmern, so der von *Löwenstein*, und von ihm in Papillomen der Harnblase von

Ratten untersuchte *Trichodes crassicauda*, der von *v. Wasielewski* in Adenopapillomen im Vormagen bei einer Taube nachgewiesene Dispharagus und die von *Borrel* und *Haaland* in Mäusecarcinomen vorgefundenen *Nematoden*.

Endlich wird die *Cnemidocoptesmilbe* für endemisch auftretende, primär multiple und beiderseitige Mittelfußkankroide des Huhns nach vorausgegangener Mittelfußkrätze beschuldigt.

Bevor wir auf die Beziehungen zwischen den Milben bezw. den durch die Milben erzeugten Veränderungen und den Carcinomen eingehen, wollen wir zunächst

das Kalkbein des Haushuhns besprechen.

Nach *Hutyra* und *Marek* (l. c.) unter Fußräude, oder Fußkrätze versteht man eine eigentümliche, häufig auftretende Dermatose, die sich vorzugsweise auf den Mittelfuß dieser Tiere lokalisiert. Diese Form der Räude kommt meist bei Hühnern der edleren Rasse, seltener bei den inländischen Rassen, ferner ausnahmsweise bei Truthühnern, Fasanen, Tauben, Papageien, Singvögel vor. Die Verbreitung der Räude wird begünstigt durch das enge Beisammensein der Hühner, schreitet aber auch dann nur langsam fort und einzelne Tiere des Bestandes bleiben stets gesund. Es erkranken ausschließlich die Füße abwärts vom Tarsalgelenk, wo meist an der Vorderfläche der Tarsus und der Zehen anfänglich kleine grau-weiße Schuppen entstehen, sich der Fläche nach ausbreiten und allmählich zu 1 cm dicken gelbbraunen Borken, oft in hornartigen Höckern umwandeln. Sie zeigen ein blättriges Gefüge aus Lamellen mit Perlmutterglanz und haften der Haut fest an. In höheren Graden des Leidens umgeben die dicken Borken nach Art eines Panzers den Fuß, die Beugung der Gelenke wird gehemmt und die Hühner am Laufen gehindert. Die Tiere werden infolgedessen lahm, können schließlich nicht mehr stehen, sondern hocken auf der Unterbrust und später stellt sich dann Abmagerung und Kachexie ein und in manchen Fällen erfolgt der Tod.

Nach *Teutschlaender* (2) erhält der Mittelfuß durch dieses Ekzem in gut ausgeprägten Fällen makroskopisch ein Aussehen, als ob das Tier in „Kalk"milch getreten wäre, daher der Name „Kalkbein". Die einzelnen verdickten Schuppen sind nicht mehr zu unterscheiden, und die unregelmäßig verdickte Deckschicht sieht weiß aus. An den Zehen, auf welche die Krankheit gewöhnlich erst später überzugreifen pflegt, findet man dabei oft noch die Anfangsstadien der Erkrankung, welche durch Emporstehen der stark verdickten, plumpen, aufgelockerten Schuppen erkenntlich sind. Kurz, es ist das ausgesprochene Bild jener auf den Fuß beschränkten exzematösen Hauterkrankung, welche der Geflügelzüchter als Kalkbein bezeichnet; sie werden auch noch nach *Hutyra* und *Marek* „Kalkfüße", „Elefantenbeine" und „Fischschuppenkrankheit" genannt. Diese

Erkrankung beruht nach *Hutyra* und *Marek* (l. c.) auf einer Infektion mit einer besonderen Krebsmilbe, *Cnemidocoptes mutans*. Diese Milbe zählt man zur Gruppe der *Räudemilben — Sarkoptidae*, die sehr kleine Tierchen sind, aus der Ordnung der *Akarinen* der Klasse *Arachnoidea*. Sie haben einen durch Verschmelzung des Thorax und des Abdomens einen ganzen bildenden, an der Oberseite mehr gewölbten, rundlichen ovalen Körper, der Rillen erkennen läßt und mit Stacheln und längeren Borsten bedeckt erscheint. Im jüngeren Alter haben sie drei, im erwachsenen Zustand 4 Paare gegliederte Füße. Sie atmen durch die Haut.

Eine Uebersicht über die bei den Haustieren vorkommenden Milbenarten und speziell über die Merkmale der in Betracht kommenden Cnemidocoptesmilbe gibt folgende kurze Zusammenstellung.

Folgende Gattungen kommen am Körper der Haustiere vor:

1. *Sarcoptes* (Grabmibe)
   a) *Eusarcoptes*
   b) *Notoedres* (sarkoptes minor)
   c) *Cnemidocoptes*: der Rücken ohne Dornen, die Epimeren des ersten Beinpaares auf dem Rücken sind durch einen Bogen vereinigt und das davon eingeschlossene Feld gekörnt.
   a) *Cnemidocoptes mutans* (Sarcoptes mutans).
   Ihr auffälligstes Merkmal dürfte das U-förmige Chitingerüst, ein Stützapparat des Kopfes, bilden, welches in brauner Farbe hinter dem Kopf auf dem Rücken sowohl beim Männchen wie beim Weibchen hervortritt. Die weiblichen Exemplare sind größer und von mehr rundlicher Gestalt, das Männchen ist von mehr ovaler Form. Die Milbe bohrt Gänge in die Epidermis; auf der Suche nach ihr findet man stets auch grünlichbraune, ovale Körperchen verschiedener Größe, die die Eier und den abgegebenen Kot von den Milben darstellen.
   b) *Cnemidocoptes laevis*
2. *Dermatocoptes*
3. *Dermatophagus*
   Beim Geflügel kommen vorwiegend die *Cnemidocoptes mutans* und *laevis*, aber als Hauptrolle gilt die *Cnemidocoptes mutans*.

Nach *Hutyra* und *Marek* (l. c.) findet man bei der Fußkrätze unter den Borken, welche in der Hauptsache aus Epidermisschuppen, eingetrockneten Entzündungsprodukten und Milben bestehen, die Haut höher gerötet, eitrig infiltriert und leicht

blutend. Gewöhnlich besteht starker Juckreiz, den die Tiere durch Hin- und Hertrippeln, sowie durch Hacken mit den Schnabel in die Borken bekunden.

Aus der Beschreibung geht hervor, daß das Kalkbein eine nach *Hutyra* und *Marek* nur dem Geflügel eigentümliche, stets durch Invasion einer ganz bestimmten Milbenart erzeugte, spezifische, chronische Hautentzündung des Mittelfußes und der Zehen ist. Die Kalkbeinerkrankung nimmt, abgesehen von den sehr vernachlässigten Fällen, einen gutartigen Verlauf und ist relativ leicht heilbar.

Die Behandlung der Fußkrätze besteht in der Entfernung der Borken nach vorausgegangener Erweichung mit Glycerin oder Schmierseife sowie darauf folgendes Einreiben von Kreolin, Lysol, Kresotsalbe oder Perubalsam,

Es sei uns nun gestattet, an Hand eines eigenen Falles von Mittelfußcarcinom auf die Beziehungen zwischen Acarinen und Krebs näher einzugehen, und die Morphologie und Biologie dieses Neoplasmas zu besprechen.

Fall.

Die Krankengeschichte (von Teutschlaender) ergibt folgendes:

„Die Anamnese ergab, daß das Tier gut legte und daß am rechten Mittelfuß seit über einem Jahr ein Auswuchs bemerkt worden war, bereits einmal abgefallen, dann wieder gewachsen ist.

Befund am 15. I. 1927. Kräftiges Tier mit blaßrotem Kamm. Am rechten Mittelfuß, hart am Fußgelenk, ein abgesetztes hartes Hauthorn von fast $1^1/_2$ cm Dicke, das einer Wulstverdickung der Weichteile aufsitzt. Ueber der Wulst seröse Flüssigkeit und Krustenbildung".

Es handelt sich um ein 3 jähriges Landhuhn in gutem Ernährungszustand. Am rechten Mittelfuß vom Sprunggelenk abwärts bis zu den Zehengliedern und teilweise darüber hinausreichend befindet sich eine Geschwulst von beträchtlicher Ausdehnung, dessen Maße $12 : 3^1/_2 : 2$ cm betragen. Seine Oberfläche ist unregelmäßig, hockerig und mit dicken, gelbbraunen Krusten bedeckt, in deren Buchten graugelbe, krümelige nekrotische Gewebsfetzen von wallartiger und mörtelähnlicher Beschaffenheit liegen.

Diese Veränderungen greifen auch auf ein nach hinten und außen gekrümmtes, stark verdicktes, wulst- und hornartiges Gebilde über, dessen Oberfläche ebenfalls mit Krusten bedeckt ist. Da es sich nur auf diesem Fuß befindet und nur an einer Stelle, wo normalerweise der Sporn beim Huhn sitzt, so könnte man es auf den ersten Blick für einen verdickten Sporn halten. Aber da auf dem anderen Fuß kein Sporn vorhanden ist, so

ist es leicht anzunehmen, daß es sich um eine pathologische Neubildung handelt, deren Länge, Breite und Dicke ins Auge fallen. (7 : 4 : 1½ cm).

Die Neubildung fühlt sich bretthart und hornig an. Sie hat in letzter Zeit an Größe etwas zugenommen. Die Zehen sind aktiv kaum beweglich, geschwollen und befinden sich in halb gebeugter, halb gestreckter Stellung. Der ganze Fuß ist passiv beweglich und fühlt sich kalt an. Der Kamm ist blaß und welk. Das Tier ist relativ lebhaft, hüpft nur auf dem linken Bein, das rechte Bein gebraucht es nicht, sondern hält es hochgezogen und pickt fortwährend gegen dasselbe; anscheinend ist es ihm ein fremder Körper. Der andere, linke Mittelfuß ist von einem dünnen, perlmutterglänzenden Epithel bedeckt, an dem keine Schuppen zu unterscheiden sind, wahrscheinlich die Folge der behandelten und abgeheilten Mittelfußkrätze.

16. I 1927. Probeexcision von drei verschiedenen Stellen der Neubildung. An den Excisionsstellen blutet es stark nach.

Mikroskopische Befunde und Diagnose.

Die 3 am 16. II 27. von verschiedenen Stellen der Neubildung excidierten Stücke (eines oben außen in der Nähe vom Sprunggelenk, das andere in der Höhe der wulstartigen Neubildung und das dritte in der Nähe der Zehen) haben alle 3 denselben folgenden mikroskopischen Befund.

Das histologische Bild des erwähnten Tumors ergibt ein organoides Gebilde, das aus zwei Gewebsarten zusammengesetzt ist; aus dem *Geschwulstparenchym,* das aus Zellsträngen und Sprossen besteht und an manchen Stellen durch reichliches, an anderen Stellen durch spärlich vorhandenes, faserreiches, zellarmes, mäßig gefäßhaltiges *Bindegewebsstroma* getrennt ist. Das Verhältnis zwischen diesen beiden ist überall gleich, an manchen Stellen, besonders im subepithelialen Bereiche überwiegt das Parenchym das Stroma.

Innerhalb der Zapfen und Stränge zeigt sich der epitheliale Charakter der Zellmassen in der Anordnung der Zellen, indem diese, wie im ephithelialen Verbande, aus dichtgedrängten, mosaikartig, ohne Interzellularsubstanz, aneinanderliegenden Zellen zusammengesetzt sind und größtenteils in 1—2 zellreihige Stränge und Sprossen hervortreten. Die Struktur dieser Stränge und Sprossen ist ähnlich der des Plattenepithels, deren Zellen große bläschenformige relativ helle Kerne und blasses Protoplasma besitzen.

Schon bei schwacher Vergrößerung kann man ferner erkennen, daß das Parenchym seine normale Grenze überschreitet, also daliegt, wo es normalerweise nicht hingehört und daß es gegenüber seiner Umgebung ein agressives Verhalten, d. h. infiltrierendes Wachstum in Form zahlreicher Zellmassen zeigt,

die umschriebenen Zapfen und Nester oder auch untereinander anastomosierende, netzartig angeordnete Zellstränge bilden.

In jedem Gesichtsfelde begegnet man Mitosen, unter denen sich auch atypische Mitosen finden, die als Zeichen der hohen Proliferationsfähigkeit der Epithelzellen anzusehen sind und dem Polymorphismus der Epithelzellen, wo neben rundlichen oder ovalen Zellen auch längliche sich finden, die dadurch bedingt sind, daß die gedrängten Zellen sich gegenseitig anpassen und modellieren. Infolge der Überstürzung der Zellneubildung besteht gewisse Atypie und schrankenloses Wachstum in die umliegenden Gewebsschichten. Das Oberflächenepithel zeigt fast überall starke Verschmälerung, das Rete Malpigii ist sehr geringgradig entwickelt, es erscheint als eine geradlaufende Linie ohne etwaige Zapfen.

Das Stroma weist mehr oder weniger ausgedehnte Infiltrate kleiner Rundzellen als Ausdruck entzündlicher Reaktion auf. Des weiteren findet sich auch Leukozyten, die an ihren kleinen polymorphen Kernen leicht zu erkennen sind.

Aus dem mikroskopischen Bilde gewinnt man den Eindruck, daß es sich um einen aus Plattenepithel aufgebauten Tumor handelt, der durch sein herterologes, infiltrierendes und destruktives Wachstum aus sich selbst heraus, die Polymorphie der Epithelzellen, die zahlreichen Mitosen, vielleicht auch durch die entzündliche exsucative Infiltration des die Zellstränge und Sprossen umschließenden Stromas — leicht als Carcinom zu erkennen ist, und zwar handelt es sich um ein *nicht verhorntes Plattenepithelcarcinom.*

10. III. 1927. Das Tier ist noch lebhaft. Oberhalb der Excisionsstelle am Sprunggelenk ist seit der letzten Untersuchung eine haselnußgroße bläulich verfärbte Neubildung frisch entstanden.

26. III. 1927. Der ganze Fuß vom Sprunggelenk abwärts ist abgestorben, Die Zehen sind nekrotisch. Die frische Neubildung am Sprunggelenk hat an Größe zugenommen und hat sich zu einer dreimarkstückgroßen Geschwulst ausgebildet und ist von einer bläulich-schimmernden, dünnen, zarten, glatten und gespannten Haut überzogen. Sonst keine Auffälligkeiten.

12. IV. 1927. Zweite Probeexcision aus der Gegend unterhalb der bläulich-schimmernden Wulst am Sprunggelenk.

Mikroskopischer Befund des zweiten Probeexcisionsstückes vom 12. IV. 1927 stammend unterhalb der Wulst am Sprunggelenk.

Das histologische Bild dieses Präparates ergibt denselben Befund wie vorige, aber in noch mehr vorgeschrittener Entwicklung.

Es handelt sich auch hier um ein organoides Gebilde, dessen Parenchym aus überall zerstreuten Epithelzellen und

Epithelmassen zusammengesetzt ist, deren Zellen aber nicht die normale Struktur aufweisen. Es fehlen die scharfen Zellgrenzen, ferner treten an manchen Stellen Schwund der Kerne, die auf eine Auflösung — Karyolyse — der Kerne zurückzuführen ist, sowie Pyknose d h. Verkrumpfung des Chromatins und Bildung kleiner dunkler Kernreste. Auch das Protoplasma zeigt veränderte Färbbarkeit, sodaß manche Zellen in eine gleichmäßig homogene, bis schollige Masse verwandelt werden. Hie und da findet man Elemente, die sich durch eine besondere Größe auszeichnen und auch große Zellen mit zwei und mehr Kernen — Riesenzellen.

Das Stroma ist mäßig entwickelt und reichlich durchsetzt von Rundzellen. Die Epidermis ist an manchen Stellen verdünnt. Die Blutgefäße sind stark verdickt und manche sind verfettet. Fast überall ist Blutpigment zu sehen.

Es handelt sich auch hier um ein nicht verhorntes Plattenephithelcarcinom.

20. IV. 1927. Das Tier ist noch lebhaft, springt auf einem Bein davon. Die Haut an den Zehen ist abgefallen, die Zehen sind stark gebeugt, schwarz mumifiziert. Der ganze Fuß fühlt sich kalt an, ist abgestorben.

Der Nachweis der das Kalkbein verursachenden Cnemidocoptesmilbe ist bei unserem Huhn nicht gelungen.

Bevor wir die Frage der Beziehungen zwischen Milben und Carcinom weiter erörtern, wollenwir einen Überblick über die nur spärlich vorhandene *Literatur über Mittelfußcarcinom* geben.

Außer der grundlegenden Veröffentlichung *Teutschlaenders* (2) in der Zeitschrift für Krebsforschung 1920 sind noch zwei Fälle von *Wernicke* (15) in derselben Zeitschrift 1911, ein solcher Fall von dem Amerikaner *Boynton* (14), ein Fall von *Remmele* (17) und zwei Fälle von *Hieronymi* (18) in der Litaratur besprochen worden. Bei allen diesen Fällen handelt es sich um Kankroide:

Boynton (l. c.) beschreibt bereits 1903 ein Fußkrankroid einer Henne mit negativen Transplantationen, geht aber auf die *Aetiologie* nicht ein.

Wernicke (l. c.) hat dann zwei Fälle von Mittelfußkankroid aus dem Institut für Krebsforschung unter *v. Wasielewski* mitgeteilt. Auch er geht auf die *Aetiologie und Pathogenese* nicht ein.

Diese wird zum ersten Mal von *v. Wasielewski* (16) erörtert in der Mikrobiologischen Tagung 1912. Er schreibt in seinem Vortrag „Ueber Tiergeschwülste in der Umgebung des Menschen" wörtlich: „Besonders häufig sind Neubildungen an den Füßen der Hühner. Sie gehen entweder von Verletzungen aus oder von sehr verbreiteten Infektionen, welche die sog. Kalkbeine veranlassen. Diese an sich gutartige Erkrankung verändert sich im Laufe der Zeit, wenn sie vernachlässigt wird, verhältnismäßig häufig in Plattenepithelkrebs".

Teutschlaender (3) wies dann 1914 an Hand eines neuen Falles von auf Kalkbein entwickelten Plattenepithelcarcinom daraufhin, daß es nahe liegt, mit *v. Wasielewski* die Milben für das Carcinom verantwortlich zu machen.

In einer größeren, vergleichend onkologischen Arbeit 1920 bespricht *Teutschlaender* (2) dann die Fragen des Zusammenhanges zwischen den in Betracht kommenden Parasiten und dem Kankroid eingehend und kritisch. Er berichtete über 18 mit Kankroid des Mittelfußes behaftete Tiere, die vorwiegend einem und demselben Dorfe entstammten und innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren zur Beobachtung kamen. Die Cnemidocoptesmilben sind in 17 von 18 der Fälle, und da in 4 Fällen die Krebsbildungen an beiden Extremitäten vorlagen, bei 21 von 22 Mittelfußcarcinomen nachgewiesen worden. Nur in einem Fall, der sich auch sonst durch die Lage des Kankroids an der Hinterseite, am Sprunggelenk durch stärkeres extrutierendes Wachstum und durch geringe Entwicklung der Hornschale von den übrigen auszeichnete, fehlten Kalkbeinveränderungen und Milben. Dieser Fall wurde von *Teutschlaender* als „atypischer" Fall bezeichnet, zum Unterschied von allen anderen „typischen", die regelmäßig mit der Fußräude kombiniert waren und durch welche sie sich von allen bisher bekannten bösartigen Geschwülsten bei Mensch und Tier unterscheiden, sogar geradezu charakteristisch für diese Form Mittelfußcarcinome und daher spricht er von „Kalkbeincarcinom".

Es handelt sich bei den *Teutschlaender'schen* Fällen mikroskopisch um verhornende Plattenepithelcarcinome. Er vermißt fast vollständig die nicht verhornte Form, alle seine Plattenepithelkrebse nicht nur des Mittelfußes, waren Kankroide, deren Struktur bis in Einzelheiten dem menschlichen Krankroid entspricht. Er erwähnt noch, daß das Mittelfußkrankroid regelmäßig mit mehr oder weniger hochgradigen, entzündlichen Veränderungen ausgesprochen exsudativen Charakters mit zelliger Infiltration der Cutis, seröser Ausschwitzung, Verdickung des Epithels und Hyperkeratose der Haut des Mittelfußes auch in weiterer Entfernung vom blastomatösen Herd verbunden war. Eine für die Diagnose intra vitam sehr wichtige Eigentümlichkeit des Mittelfußcarcinoms ist nach *Teutschlaender* oft die ganz gewaltige Hornbildung über dem Blastom.

Auf seine Anregung schilderte dann *Remmele* (l. c.) 1922 einen neuen, den 19. Fall von Mittelfußkrankroid, um dann in der Epikrise auch auf die Aetiologie und Pathogenese einzugehen. Bei seinem Fall war anamnestisch, bevor der Tumor entstanden war, eine Kalkbeinerkrankung festgestelt worden, die nach Behandlung mit Kreolinsalbe geheilt war. Um die Zeit, als die Kalkbeinerkrankung behandelt wurde, bemerkte man zuerst einen runden, pfennigstückgroßen Tumor zwischen

den Zehen, der weiterwucherte. Bei der Einlieferung der Henne ist es ihm nicht gelungen, die in Betracht kommende Cnemidocoptesmilbe zu finden.

Endlich berichtete *Hieronymi* (l. c.) über zwei eigene Fälle von Mittelfußcarcinom, die zur Gruppe des atypischen Falles von *Teutschlaenders* gerechnet werden können, da bei beiden die Epidermis beider Metatarsen unverändert und keine Spur einer Kalkbildung vorhanden war. Auch Residien einer solchen waren nicht zu erkennen. In Hieronymis-Fällen ließ sich also kein Kausalzusammenhang zwischen Cnemidocoptesmilbe und Carcinom nachweisen.

Seither ist von *Teutschlaender* noch ein 20. Fall beobachtet worden. Der von mir beschriebene stellt demnach den 21. Fall der Teutschlaenderschen Sammlung des Institus für Krebsforschung bezw. den 24. überhaupt beschriebenen Fall von Mittelfußcarcinom dar.

Vergleichen wir nun die eben besprochenen Fälle der Literatur mit dem unseren, so ergibt sich, daß es sich bei allen beschriebenen Tumoren um Plattenepithelcarcinome handelt, die im wesentlichen denselben Aufbau wie den von uns beschriebenen Tumor aufweisen. Es besteht nur der Unterschied, daß bei allen diesen mitgeteilten Fällen immer mehr oder weniger Verhornung, sog. Hornperlen, Kankroidperlen gefunden wurden, sogar makroskopisch konnte man sie sehen (Hieronymi), d. h. es handelt sich um *verhornte Plattenepithelcarcinome* und bei unserem Fall ist auffallend, daß nach über zweimonatlicher wiederholter mikroskopischer Untersuchung jede Spur einer Verhornung fehlt, und deswegen stellt unser Fall eine Ausnahme dar, auf dessen Pathogenese wir später zu sprechen kommen wollen.

Es handelt sich also, wie bereits Teutschlaender erwähnt hat, bei dem Plattenepithelkrebs des Haushuhns um einen blastomatösen Wucherungsprozeß, der histologisch mit dem als Krebs bezw. Kankroid bezeichneten Wucherungsprozeß des Menschen übereinstimmt. Daß es sich auch klinisch um Krebs handelt, der sich durch seine Bösartigkeit unbedingt mit dem Carcinom des Menschen vergleichen läßt, beweist sein Verhalten den Geweben und dem befallenen Organismus gegenüber. Manche Tiere zeigten *kachektische Erscheinungen:* Abnahme der Freßlust, mehr oder weniger hochgradige Abmagerung, Blässe des Kammes und schließlich gingen die Tiere direkt oder indirekt an dem blastomatösen Prozeß zu Grunde.

Hinsichtlich des Sektionbefundes waren *Metastasen* in 3 von 18 der *Teutschlaender'schen* Fälle zu verzeichnen: 2 mal in den Lungen, 2 mal in der Leber, einmal in der Milz und einmal unter dem Epikard im Herzen In einem Falle von Matastasen in der Leber waren die Lungen unverändert. Bei den Fällen

von *Remmele* und *Hieronymi* fand man keine Matastasen. Außer der Bildung von Matastasen wird die Bösartigkeit des beim Haushuhn vorkommenden Mittelfußkrebses durch das *destruierende Auftreten* und *Verhalten* den umgebenden Geweben gegenüber bewiesen. So hat *Teutschlaender* (2) in einem Falle beobachtet, daß eines Tages der ganze Fuß abgefallen war, eine „Autoamputation" durch Zerstörung des gesamten Gewebes des Gliedes durch das Blastom eingetreten war. In einem anderen Fall war der zurückgebliebene Beinstummel von dem Horngehäuse umgeben, in einem dritten kam es blos zur Spontanfraktur ohne Abstoßung des Gliedes und in anderen Fällen konnte im Röntgenogramm, ohne aber daß von außen etwas davon zu sehen war, ein Usur der Mittelfußknochen bereits deutlich erkannt werden. Auch bei dem Fall von *Remmele* ist eine spontane Einschmelzung mit folgender Autoamputation des Sporns und der Großzehe eingetreten. *Teutschlaender* erwähnt noch, daß in gewissem Gegensatz zu dem Plattenepithelcarcinom des Menschen beim Huhn außer der erwähnten überraschenden Bösartigkeit des Mittelfußcarcinoms besonders die geringe Mannigfaltigkeit der Form besteht.

Ueber den zuerst *von Wasielewski* 1911 und *Teutschlaender* angenommenen Zusammenhang von Mittelfußkrebs mit der Fußräude finden wir in der Literatur folgende Äußerung. *Joests* (19) über die Bedeutung der Milben zum Krebs in der Diskussion zu *Teutschlaenders* Vortrag auf der Pathologentagung zu Müchen 1914 und auch später in seiner mit *Ernesti* (19) veröffentlichten Arbeit über Hühnergeschwülste folgendermaßen: „Milben kommen bei Hühnern sehr häufig vor. Bei einer Anzahl von Geschwulsttieren fanden sich Milben bald jener, bald dieser derselben erwähnten Arten, jedoch ohne irgendwelchen lokalen Zusammenhang mit den Neubildungen. Ebenso häufig findet man Milbeninvasionen bei nicht mit Geschwülsten behafteten Hühnern. *Es haben die Milben bei Hühnern somit nichts mit der Enstehung von Geschwülsten zu tun*".

Nach *Teutschlaender* (2) lassen sich für und wider den aetiologischen Zusammenhang zwischen Räude und Carcinom des Mittelfußes folgende Gründe anführen:

„Gegen eine sekundäre Milbeninfektion spricht,
daß wir bei anderen kachektischen oder moribunden Tumorhühnern keine oder doch nur ausnahmsweise Kalkbeine gefunden haben und daß auch bei dem atypischen Mittelfußkrankroid, sowie auch bei anderen Mittelfußerkrankungen (ein Fall von Sarkom 2 Fälle von Tuberkulose, ein Fall von einfacher eitriger Entzündung des Unterhautzellgewebes) die Fußräude vermisst wurde, oder doch kaum ausgesprochen war,
daß wir ferner viel häufiger Fußkrätze allein als solche mit Carcinom antreffen, aber nicht umgekehrt,

daß das Carcinom in allen typischen Fällen mit der Räude verbunden war; diese aber stets doppelseitig also nicht nur auf das carcinomatöse Glied beschränkt ist und auch in weiter Entfernung vom blastomatösen Herd meist hochgradig entwickelt ist,
daß die Hühnerkrätze sich auch bei ganz jungen Carcinomen, deren Träger noch keinen schwerkranken Eindruck machen, in vorgerücktem Stadium vorfand und
daß das Kalkbein beiderseits im allgemeinen ziemlich gleichstark entwickelt zu sein pflegt, auch wenn bei beiderseitiger Blastomatose diese eine ungleiche Entwicklung zeigt, so
daß also eine Abhängigkeit der Fußräude vom Carcinom nicht nahe liegt.

Die eigentümlichen Hornhautbildungen über dem typischen Mittelfußcarcinom lassen sieh am einfachsten erklären (in ihrer an dieser Stelle geradezu charakteristischen Häufigkeit) durch ein frühzeitiges Zusammenwirken der Räude mit dem verhornenden Plattenepithelkrebs, in dem die serösen, exzematösen Ausschwitzungen die Kalkbein- und Carcinomhornmassen verkleben und so deren Anhäufung ermöglichen.

Manches scheint aber direkt dafür zu sprechen, daß die Milbeninvasion primär ist.

Die *auffallende regionäre Disposition* des Fußes beim Huhn für die blastomatöse Erkrankung, für welche wir kein Gegenstück bei anderen Tieren kennen, und welche mit dem Lieblingssitz der Fußräude in allen Punkten übereinstimmt. Wir fanden beide mit Vorliebe an der Vorderseite und hauptsächlich in den oberen zwei Dritteln des Mittelfußes entwickelt, während das einzige Kankroid, welches am Mittelfuß atypisch lag (an der Rückseite in der Nähe des Sprunggelenks) und keine Hornhautbildung aufwies, nicht mit Räude kombiniert war.

Die absolute Häufigkeit des Mittelfußcarcinoms — es ist nicht nur der häufigste Hautkrebs, sondern gerade zu das häufigste Blastom unserer Hühnertumorensammlung! — und besonders seines doppelseitigen Auftretens (4 bei 18 aller Fälle), welche von den auf den Mittelfuß lokalisierten pathologischen Prozessen nach meiner Erfahrung blos durch die gewöhnliche beiderseitige Kalkbeinerkrankung übertroffen zu werden scheint, die Tatsache, daß unsere Mittelfußkrankroide größtenteils aus ein und demselben Dorfe stammen, und im Verlaufe weniger Jahre gesammelt wurden, welche auf ein epidemisches Agens in der Aetiologie hinzudeuten scheinen und sich wohl am einfachsten durch die Kontagiosität der Mittelfußkrätze, d h. der Cnemidocoptesinfektion erklären läßt. Dies umso mehr als die *Cnemidocoptesmilbe ganz besonders intensive pathogene Eigenschaften* besitzt und in dem Kalkbein ein chronisches Leiden erzeugt, welches große Ähnlichkeit hat mit manchen bei Mensch

und Tier als „präkanzeröse Reizzustände“ und Entzündungen bekannten pathologischen Prozesse und besonders auch mit dem Spiropteracarcinom in den *Fibiger'schen* Versuchen vorausgehenden Epithelveränderungen im Vormagen der Ratte.

Die Tatsache, daß bei anderem Hausgeflügel (Truthahn, Pfau und Taube), bei denen die Fußräude viel seltener ist als beim Huhn oder wie bei Schwimmvögel gar nicht beobachtet wird, auch Mittelfußcarcinome nie gefunden wurden, ist zwar gewiß von Interesse, aber sie verliert dadurch an Bedeutung, daß auch das Mittelfußcarcinom des Huhns den Tierärzten bisher vollkommen entgangen ist. Dafür, daß die Kombination keine zufällige und gleichgültige ist, sondern ein bestimmtes Abhängigkeitsverhältnis zwischen Milbenerkrankung und Carcinom besteht, in welchem *das Carcinom der abhängige Teil* ist, spricht endlich außer dem bisher angeführten besonders unsere letzte klinisch-histologische Beobachtung eines doppelseitigen typischen Kalkbeincarcinoms. Da die Herde noch sehr klein (bei der ersten Untersuchung kaum mehr als pfefferkorngroß) waren und keine Verhornung zeigt und das Recidiv, welches einen Monat später wieder die gleiche Größe erreicht hat, kaum beginnende Verhornung aufweist, so handelte es sich bei Beginn dieser Beobachtung wohl kaum um einen seit viel länger als einem Monat bestehenden Herd. Und doch war auch hier bereits die Fußräude in einem Stadium, das sich nur nach monatelanger Dauer zu finden pflegt. Die Hornhautbildung über dem jungen Blastomknötchen war bei Beginn der Beobachtung noch nicht vorhanden, an ihrer Stelle bedeckten durch seriöse Ausschwitzungen zusammengehaltene Hornschuppen nekrotisches Material den Tumor. Die Fußräude bestand also in diesem Falle wohl sicher vor dem Carcinom. Auch der von *Remmele* mitgeteilte Fall, bei dem die Fußräude vor dem Tumor vorhanden war, spricht dafür, daß die Kalkbeinveränderungen das primäre waren.

Es ist also nach unseren klinischen, mikroskopischen, und parasitologischen Befunden nicht unwahrscheinlich, daß die Cnemidoscoptesmilben in der Aetiologie der typischen, d. h. mit Räude und hochgradiger Hornbildung einhergehender Mittelfuß- oder Kalkbeincarcinome eine Rolle spielen“.

Zur Frage der Beziehungen zwischen Akarinen und Krebs haben außer Teutschlaender noch andere Forscher Stellung genommen.

Saul (9) ergreift für den aetiologischen Zusammenhang zwischen Infektion und Krebs Partei, indem er schon das Kalkbein als „Epitheliom“ bezeichnet und sieht die Milben als direkte Erreger an. Er erwähnt noch, daß die Eier der Milben vollkommen reizlos sind und keine Fremdekörperwirkung ausüben; die Gut- resp. Bösartigkeit ist also nicht abhängig vom Erreger, sondern von der Disposition.

Zur Frage der Entstehung des Mittelfußkankroids schließt sich *Fibiger* (4) der Auffassung von *v. Wasielewski* (l. c.) und *Teutschlaender* (2) vollkommen an, indem er wörtlich schreibt: „Von anderen Parasiten, die Geschwulstbildung bedingen können, seien besonders Milben erwähnt, deren Bedeutung von *Borrel, Saul* und anderen hervorgehoben worden ist. Die Beobachtungen von *v. Wasielewski* und *Teutschlaender* scheinen mir hinsichtlich der Bedeutung der Cnemidocopetsmilbe für die Entstehung des Mittelfußkonkroids beim Haushuhn kaum Zweifel übrig zu lassen".

In dem Sinne äußern sich auch *Borst* und andere Forscher.

Remmele (17) äußert sich folgendermaßen: „Da die Carcinombildung nach äußerer Reizwirkung, also unter gewissen Bedingungen auftritt, so ist sie durch die parasitäre Infektion allein noch nicht hinreichend erklärt, aber mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Milben indirekt veranlaßt und begünstigt, und man kann fast davon überzeugt sein, daß das Kalkbeinkankroid kausalgenetisch auf die Cnemidocoptes mutans zurückzuführen ist". Diese letzte Schlußfolgerung Remmeles dürfte wohl etwas zu weitgehend sein.

Hieronymi (18), der, wie erwähnt, Cnemidocoptesmilben nicht nachweisen konnte, glaubt zwar auch, daß bei den 18 Fällen *Teutschlaenders*, die in einem Zeitraum von 5 Jahren vorwiegend in einem Orte, also endemisch zur Beobachtung kamen, die Cnemidocoptesmilbe an der Carcinomgenese irgendwie teilgehabt hat, weil das regelmäßige Auftreten des Kankroids auf der durch die Milbe veränderten Haut zu auffällig sei. Aber erst eine vielseitigere Kasuistik des Mittelfußcarcinoms beim Haushuhn kann eine endgültige Klärung dieser Frage herbeiführen.

Wenn *Hieronymi* gegen *Teutschlaender* sich dagegen wenden zu müssen glaubt, daß die Milben in allen Fällen von Mittelfußcacinom die auslösende Ursache sein müsse, so ist darauf zu erwidern, daß *Teutschlaender* das nie behauptet hat. Im Gegenteil erwähnt Teutschlaender an verschiedenen Stellen, daß selbst für das typische Mittelfuß- und Kalkbeinkankroid der aetiologische Zusammenhang zwischen Cnemidocoptesinfektion und Krebsbildung zwar sehr wahrscheinlich, aber nicht ohne weiteres bewiesen ist, solange eine experimenteile Erzeugung von Mittelfußcarcinom durch Cnemidocoptes mutans oder deren Extrakt bisher noch nicht gelungen ist. Und daß er weit davon entfernt ist, die Milben als einzige Ursache der Carcinomentwicklung auf dem Boden der chronisch entzündeten Haut ansehen zu wollen. Er betont, daß wie für andere Krebsbildungen auch für den Mittelfußkrebs und das Kalkbeincarcinom die eigentliche kausale Genese unbekannt ist, da auch zahlreiche äußere Faktoren sehr verschiedener Art (physikalische, chemische und parasitologische) eine ähnliche Rolle spielen können.

Im Hinblick auf die Spiropterenkrebse *Fibigers* im Magen von Ratten, sowie auch auf die Experimente von *Bullock, Rhodenburg, Blumenthal, Yamagiva* u. a., denen es gelungen war, experimentell maligne Neubildungen hervorzurufen, kann man annehmen, daß das Kalkbeincarcinom aetiologisch vielleicht in einer Gruppe mit den Fibiger'schen Spiropterakankroiden u. a. durch höhere Parasiten hervorgerufenen Carcinomen gehört. So wie Fibiger glaubt, daß die ausgeschiedenen toxischen Stoffwechselprodukte der Spiropteren das wirksame Agens sind, das als chemischer Reiz aufzufassen ist, so kann man auch annehmen, daß die Milben auch durch ihre schädliche Wirkung, d. h. durch den scharfen Saft, den sie in die Epidermisschicht und in die Tiefe absondern, die begriffenen Entzündungen ad maximum steigern. Besonders wenn man weiß, daß durch den dauernden Milbenreiz schwere krustöse Entzündungsvorgänge der Haut exsudativer Natur mit zelliger Infiltration der Cutis, Verdickung des Epithels und eventl. Hyperkeratose entstehen. Aus allem diesem kann man annehmen, „daß die Parasiten einen chronischen Reizzustand, in unserem Fall das Kalkbein erzeugen, der aus unbekannten Gründen, vielleicht bei besonderer Disposition in einer größeren Anzahl von Fällen zur Krebsbildung führt" (Teutschlaender).

Die Anschauung wird wesentlich unterstützt durch die Tatsache, daß nur die Cnemidocoptesmilbe für die Bildung der Fußkrätze in Frage kommt.

Nachdem wir die parasitäre Theorie der Krebsentstehung und die Tatsachen besprochen haben, die für einen Zusammenhang zwischen Milbeninfektion und Kalkbeincarcinom sprechen, möchten wir zum Schluß kurz auf die anderen Theorien über die Krebsgenese eingehen.

Zur ätiologischen Seite des Geschwulstproblems stehen sich zwei Anschauungen hier vor allem gegenüber, die ihren extremen Ausdruck in der *Cohnheim'schen* „endogenen" Theorie und der *Virchow'schen* „exogenen" Reiztheorie finden. Zu Gunsten der exogenen Theorie sprechen manche Beobachtungen. So zeigt sich gerade beim Carcinom, daß nicht einmalige Reize, sondern nur wiederholte Traumen oder länger andauernde Entzündungen als äußere Ursachen in Betracht kommen, und was am wichtigsten ist, es zeigt sich gerade hier besonders deutlich, daß derartige Bedingungen allein keine Carcinome hervorzurufen vermögen, sondern daß außerdem sonstige Bedingungen erfüllt sein müssen, damit die Reize als Auslösungsursachen wirken.

Man kann die in Betracht kommenden Reize, in vornehmlich chemische, physikalische und entzündliche einteilen. Unter den *chemischen* sind die sog. Schornsteinfeger-, Teer- und Paraffinkrebs bemerkenswert, auch der Blasenkrebs der Anilinarbeiter gehört hierher. Unter den *physikalischen* Reizen stehen die spezifischen Strahlen in erster Linie. Zu den *Entzündungen* als Reize gehören geschwürige Prozesse, Narben und endlich

spezifische Granulome, wie Tuberkulose vor allem Lupus und seltener Lues, wie das vor allem aus den wichtigen Befunden *Fibigers* (l. c.) und *Yamagivas* hervorgeht. Letzterer hat Teerpinselungen am Kaninchenohr vorgenommen, mit dem Ergebnis, daß nach vielmonatlicher Teerpinselung am Kaninchenohr das Carcinom entstand, wo spontan so gut wie nie ein solches auftritt.

Eine restlose Klärung der Geschwulstätiologie gibt auch die exogene Theorie nicht. Neben dem exogenen muß auch ein endogenes Moment dabei mitwirken.

„Aus der Vielheit und Verschiedenheit, der eventuell denselben Geschwulsttypus erzeugenden Agentien wie Parasiten, wie chemische und physikalische Reize, geht zweifellos hervor, daß von einer (absolut) spezifischen Wirkung der tumorerzeugenden Parasiten keine Rede sein kann.

Warum wirkt z. B. gerade die *Spiroptera neoplastica Fibigers* im Vormagen der Ratte, *Bilharzia* in der Blase, *Opisthorchis felineus* in der Leber des Menschen (Askanacy) und die *Cnemidocoptesmilbe* der Hühnerkrätze krebserzeugend, während anderen den genannten naheverwandten Helminthen das ebenso wenig tun wie andere Milben; trotz *Sauls* Behauptungen? Warum wirkt gerade Arsen und nicht jedes andere Element carcinogen? Warum wirkt dagegen Stein-Metall und Kohlenstaub, der bei der Anthrakose, Silikose u. a. in den Körper gelangt, nicht so? Derselbe Reiz scheint Entzündungen, gutartige Wucherungen und Krebs hervorzurufen. Die Wirkung, aller dieser Parasiten ist also, wie die der physikalischen und chemischen Agentien, weder eine direkte noch eine ausschließliche, noch eine spezifische; vielleicht aber doch eine besondere, eine „relativ-spezifische". Die Parasiten scheinen übrigens besondere Hilfsfaktoren zu benötigen". (Teutschlaender) (1).

„Nach dem Versagen der Infektions- und reinen Reiztheorie lenkten sich die Blicke von selbst auf die Beschaffenheit der Tumorzellen selbst, d. h. auf die Eigenschaften, welche sie zu Tumorzellen stempeln. Immer mehr und mehr brach sich daher die Anschauung Bahn, daß der primäre Vorgang im Epithel gelegen ist, d. h. daß dieses sich biologisch verändert, gewissermaßen entgleist und so zu Carcinomzellen wird. So hatte *Ribbert* (21) seine Theorie modifiziert und die meisten Autoren schließen sich ihm an, daß die Entartung der Epithelzellen, welche sie zur Cacinomzelle stempelt, das den Prozeß einleitende und wesentliche ist".

Es ist noch zu erwähnen, das in vielen Fallen die Geschwulstbildung von angeborenen Anomalien ihren Ausgang nimmt. Zu solchen gehören in erster Linie die angeborenen Gewebsverlagerungen.

„Ueber die Aetiologie der krebsigen Neubildungen hat man (Teutschlaender) (1) nach den bisherigen Ergebnissen in der

experimentellen vergleichenden sowohl morphologen wie klinischen Krebsforschung folgende Vorstellung gewonnen:

„*Vier* bis *fünf* Faktoren sind nötig, damit Krebs entsteht: die *Disposition,* die 1. eine *lokale,* wie 2. eine *allgemeine* sein muß. Eine eigentliche Adisposition zur Geschwulstbildung scheint beim Vertebraten im Gegensatz zu den Avertebraten zu fehlen. Die allgemeine Disposition scheint also phyllo- wie ja auch ontogenetisch später erworben zu werden, und allem Anschein nach an gewisse Entwicklungszustände gebunden zu sein. Sie tritt als Altersdisposition bei Spontankrebs sehr deutlich in Erscheinung. Der dritte Faktor ist der „relativ spezifische" im Verhältnis zu den wachstumfähigen Zellen äußerer „Agens", das entweder exogen aber auch endogen sein kann und stets eine je nach der Größe der vorhandenen Disposition und dem Grade der relativen Spezifität und der mehr oder weniger langen Dauer also eine gewisse Quantität der Reizwirkung oder Exposition als vierter notwendiger Faktor voraussetzt, die durch konstitutionelle Momente, (z. B. enge Speiseröhre) oder aber aber beide begünstigt werden kann. Das Zusammenwirken der 3 bezw. 4 genannten Faktoren ist unbedingt notwendig (und zwar muß jeder umso wirksamer sein, je geringer die Beteiligung eines anderen ist oder umgekehrt.)

Dieses Zusammenwirken führt schließlich zur Bildung des fünften spezifischen Faktors, über dessen Wesen wir noch im Unklaren sind. Nichts spricht unbedingt dafür, daß dieser spezifische Faktor ein spezifischer Krebserreger ist, vieles aber dafür, daß er, wie die Mehrzahl auch der übrigen ätiologischen Faktoren endogen ist".

Zusammenfassend können wir sagen

1. daß der von uns beachtete Tumor im Gegensatz zu den bisher besprochenen Mittelfußkankroiden ein nicht verhorntes Plattenepithelcarcinom ist.
2. Da sich Veränderungen am Fuß finden, die wenn auch abgeheilt, als Kalkbeinerscheinungen gedeutet werden können, kann der Fall auch zu den Kalkbeincarcinomen gerechnet werden.
3. Der Ursprung des nicht verhornten Mittelfußcarcinoms von der Epidermis unterliegt gar keinem Zweifel. Eine adenogene Entstehung ist ausgeschlossen, schon weil sie beim Huhn überhaupt an dieser Stelle keine Drüsen finden. Dies spricht auch gegen die grundsätzliche Identifizierung der nicht verhornenden Plattenepithelcarcinome aus adenogenem Ursprung durch *Ribbert* (20).

Der von uns mitgeteilte Fall spricht für die Reiztheorie im Sinne Virchows, bei dem die Milben einen präkanzerösen Zustand hervorrufen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Teutschlaender, O.: Krebs und Infektion. Zeitschr. f. Krebsforschung Bd. 27, Heft. 2, Seite 223.
2. „ „ Beiträge zur vergleichenden Onkologie mit Berücksichtigung der Indentitätsfrage. Zeitschr. f. Krebsforschung Bd. XVII. Verlag Hirschwald, Berlin 1920.
3. „ „ Zentralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. 1914, Bd. XXV, Seite 429.
4. Fibiger, Joh.: Virchows Reiztheorie u. d. heut. experimentelle Geschwulstforschung. Deutsche Med. Wochenschr. Nr. 48 u. 49. 1912.
5. Hutyra und Marek: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Verlag Fischer. Jena 1920.
6. Askanacy, M.: Tierische Parasiten in Aschoff, Lehrb. d. pathol. Anat. Verlag Fischer, Jena 1923.
7. Saul: Akari u. Geschwulstätiologie. Zentrbl. f. Bakteriologie 1911 und 1912.
8. „ Helminthen, Akari und Geschwulstätiologie. Zentralbl. f. Bakt. 1913,
9. „ Untersuchungen zur Aetiologie der Tumoren, Münchener Med. Wochenschr. 1916, Nr. 51. Seite 1803.
10. Bonne, C.: Over Maagkanker bij de Rat en de Wormen, die men erdij dantreft. Nederl. Tjidschrift voor Geneskunde. 30. Jahrg. 1926, H. 2, Nr. 21.
11. Blumenthal, Ferd. u. Auler, H.: Entstehung eines bösartigen Plattenepitheltumors nach Impfung mit Bakterienstamm P. M. Zeitschr. f. Krebsforschung Bd. 23, 1925. Heft 3, Seite 297.
12. Bullock u. Curtis: Experimentelle Erzeugung v. Sarkomen in Rattenlebern. Centralbl. f. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. XXXII, 1921/22. Seite 219.
13. Paula Meyer u. Blumenthal: Zeitschrift f. Krebsforschung. Bd. 22. 1925. Seite 446.

14. Boynton: Über das Fußkankroid einer Henne mit negativen Transplantationen. (zit. in Remmeles Dissertation).

15. Wernicke: Über bösartige Geschwülste b. Hühnern, Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. X. 1911.

16. v. Wasielewski: Tiergeschwülste in der Umgebung des Menschen. Zentralbl. f. Bakteriologie 1912, Ref. Bd. 54, Beiheft.

17. Remmele: Das Mittelfußcarcinom beim Haushuhn und seine ätiologische Beziehung zum Kalkbein bezw. zur Cnemidocoptes mutans-Milbe. Inaug.-Diss. Heidelberg 1923

18. Hieronymi, E.: Beitrag zur Frage der Genese des Mittelfußcarcinoms beim Haushuhn in Hinsicht auf die Ansiedlung der Cnemidocoptesmilbe. Zeitschr. für Infektionskrankheiten d. Haustiere. Bd. 25, 1924. Heft 4. S. 194.

19. Joest u. Ernesti: Untersuchungen über spontane Geschwülste bei Vögeln mit besonderer Berücksichtigung des Haushuhns. Zeitschr. f. Krebsforschung Bd. 15, 1916 Heft 1.

20. Ribbert: Geschwulstlehre, Verlag v. Fr. Cohen. Bonn. 1914.

21. Herxheimer Schmaus' Grundriß der patholog. Anatomie. 1919.

Lebenslauf.

Ich Alexander *Petroff,* Sohn des Privatiers Peter Georgieff, wurde geboren zu Sofia am 14. August 1901. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Sofia, bezog ich als weitere Bildungsstätte das Gymnasium meiner Vaterstadt, das ich 1920 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im Winter-Semester 1922 wurde ich an der Universität Heidelberg immatrikuliert, wo ich 9 Semester studiert habe, die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg abgeschlossen und die vorliegende Arbeit verfaßt habe.

Es ist mir eine sehr angenehme Pflicht, dem hochverehrten Herrn Professor *Dr. O. Teutschlaender,* derzeitigem Leiter der pathologisch-anatomischen Abteilung des Instituts für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg für die Anregung und die gütige Ueberlassung vorliegender Arbeit, für die freundlichst gewährte Unterstützung sowie für seine liebenswürdigen Ratschläge meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Heidelberg, August 1927.